

Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 06–ago–2020 |
| Fecha Oficial | 07–ago–2020 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 2 |
| Motivo de la Revisión | Cumplimiento |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 5* de *Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Sujatha Ramakrishna, Enlace Científico Principal (301-816-8349 o SXR@usp.org).

Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/propofenone-hcl-erc-20200806-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Propafenona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

- **A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K
- **B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Disolver 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3,0 \pm 0,1$.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (50:50)

Diluyente: Metanol al 50% en agua

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 60% del volumen final y someter a ultrasonido, agitando por rotación suave ocasionalmente, hasta que el contenido esté completamente desintegrado. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de propafenona en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 250 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de propafenona

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de propafenona de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de propafenona de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de propafenona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Etapa ácida

Medio: Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 1 h

Diluyente: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,8.

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

Solución muestra: En el tiempo de muestreo especificado, retirar aproximadamente 10 mL de la solución y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Desechar al menos los primeros 4 mL del filtrado. Analizar la *Solución muestra* inmediatamente.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitudes de onda analítica: 305 y 375 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_1 = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

Solución amortiguadora: Disolver 108,88 g de fosfato monobásico de potasio en agua, agregar 14,4 g de hidróxido de sodio, mezclar hasta disolver y diluir con agua hasta 1 litro. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8.

Solución A: *Solución amortiguadora* e hidróxido de sodio 2 N (64:36)

Medio: A las 2 horas de comenzada la disolución, agregar 100 mL de *Solución A*, precalentada a 37°, a 900 mL de ácido clorhídrico 0,08 N.

Tiempos: 4 y 12 h

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = C_2 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times (V - V_S)] + (C_2 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 1000 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V_S = volumen del *Medio* tomado (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1 | 5–25 |
| 2 | 4 | 40–70 |
| 3 | 12 | No menos de 75 |

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 1 h

Solución madre del estándar: 0,42 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol, equivalente a no más del 10% del volumen final, y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

Solución estándar: 0,021 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Medio de la etapa ácida*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Diluir con *Medio de la etapa ácida* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 305 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio de la etapa ácida*

Análisis

Después de 1 hora en el *Medio de la etapa ácida* y la toma de la *Solución muestra*, reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio de la etapa ácida*. Continuar en el *Medio de la etapa ácida* durante 1 hora más.

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_1 = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución (mL/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

Medio de la etapa amortiguada: Después de 2 horas en la *Etapa ácida*, agregar 100 mL de solución amortiguadora de fosfato (68 g de fosfato monobásico de potasio y 42 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua), precalentada a 37°, a 900 mL de *Medio de la etapa ácida*; 1000 mL.

Tiempos: 6 y 15 h

Solución madre del estándar: 0,48 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol, equivalente a no más del 10% del volumen final, y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución estándar: 0,048 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Medio de la etapa amortiguada*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Retirar una alícuota de 10 mL en cada tiempo de muestreo. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Blanco: *Medio de la etapa amortiguada*

Condiciones instrumentales: Ver la *Etapa ácida*.

Análisis

En los tiempos de muestreo especificados, reemplazar la porción de solución retirada con 10 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución (mL/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times V] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio de la etapa amortiguada* (mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1 | 5–25 |
| 2 | 6 | 45–65 |
| 3 | 15 | No menos de 80 |

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Etapas

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 2 h

Solución amortiguadora de fosfato: Disolver 190,06 g de fosfato de sodio tribásico en 1 litro de agua.

Diluyente: *Solución amortiguadora de fosfato* y *Medio de la etapa ácida* (12:88). Ajustar el pH a 6,8 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio, si fuera necesario.

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen final con ayuda de ultrasonido. Diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución muestra: En los tiempos de muestreo especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y centrifugar. Usar el sobrenadante.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitudes de onda analítica: 305 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_1 = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

- A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Etapas

Proceder según se indica en la *Etapas*, excepto en los siguientes parámetros.

Medio de la etapa amortiguada: Después de retirar las muestras a las 2 horas, agregar 110 mL o una cantidad apropiada de *Solución amortiguadora de fosfato*, precalentada a 37°, al *Medio de la etapa ácida* y ajustar el pH a 6,8 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio, si fuera necesario; 1000 mL.

Tiempos: 4 y 12 h

Solución muestra: En los tiempos de muestreo especificados, retirar 10 mL de la solución y centrifugar. Usar el sobrenadante.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + [C_1 \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_5)]] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada (mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 2 | No más de 30 |
| 2 | 4 | 35–60 |
| 3 | 12 | No menos de 80 |

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 2 h

Diluyente: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,8.

Solución estándar: 0,325 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*

[NOTA—Puede ser necesario someter a ultrasonido para facilitar la disolución.]

Solución muestra: En el tiempo de muestreo especificado, retirar 5 mL de la solución y pasar a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitudes de onda analítica: 305 y 375 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_1 = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

Solución amortiguadora: Disolver 108,88 g de fosfato monobásico de potasio y 14,4 g de hidróxido de sodio con 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8.

Solución A: *Solución amortiguadora* e hidróxido de sodio 2 N (64:36)

Medio: A las 2 horas de comenzada la disolución, agregar 100 mL de *Solución A*, precalentada a 37°, al vaso que contiene 900 mL de ácido clorhídrico 0,08 N.

Tiempos: 3; 6 y 12 h

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

V_S = volumen del *Medio* tomado, 5 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 15–35 |
| 2 | 3 | 26–46 |
| 3 | 6 | 56–76 |
| 4 | 12 | No menos de 80 |

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

▲Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 2 h

Diluyente: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 900 mL de agua en un matraz volumétrico de 1 litro. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8 y diluir con agua a volumen.

Solución estándar: $L/1000$ mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*, donde L es la cantidad declarada. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

Solución muestra: En el tiempo de muestreo especificado, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio de la etapa ácida*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitudes de onda analítica: 305 y 375 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_1 = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

- C_s = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Etapamortiguada: Proceder según se indica en la *Etapamortiguada*, excepto en los siguientes parámetros.

Solución amortiguadora: Disolver 108,88 g de fosfato monobásico de potasio en 400 mL de agua en un matraz volumétrico de 1 litro y agregar 14,4 g de hidróxido de sodio. Diluir con agua a volumen y ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8.

Solución A: *Solución amortiguadora* e hidróxido de sodio 2 N (64:36)

Medio de la etapamortiguada: A las 2 horas de comenzada la disolución, agregar 100 mL de *Solución A*, precalentada a 37°, al vaso que contiene 900 mL de ácido clorhídrico 0,08 N.

Tiempos: 4 y 10 h

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_s$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapamortiguada*, 1000 mL
 V_3 = volumen de muestra retirada del vaso, 10 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 15–35 |
| 2 | 4 | 39–59 |
| 3 | 10 | No menos de 80 |

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 7-ago-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Mantener todas las soluciones que contengan clorhidrato de propafenona en material de vidrio ámbar.

Solución A: Fosfato dibásico de potasio 0,015 M Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $2,5 \pm 0,2$.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la ▲ *Tabla 6*.

Tabla 6 ▲ (BR 7-ago-2020)

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 65 | 35 |
| 8 | 65 | 35 |
| 20 | 30 | 70 |
| 30 | 30 | 70 |
| 31 | 65 | 35 |
| 36 | 65 | 35 |

Diluyente: Metanol al 50% en agua

Solución de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP y de ER Compuesto Relacionado B de Propafenona USP en *Diluyente*

Solución estándar: 2,0 µg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

Solución de sensibilidad: 0,3 µg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 40% del volumen final y someter a ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre compuesto relacionado B de propafenona y propafenona, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación individual no especificado en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de propafenona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de propafenona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 7**. (BR 7-ago-2020) No tomar en cuenta los picos menores de 0,03% (área de pico menor que el de la *Solución de sensibilidad*).

Tabla 7 (BR 7-ago-2020)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Compuesto relacionado B de propafenona ^{a, b} | 0,81 | — |
| Propafenona | 1,00 | — |
| Análogo de propafenona glicerol ^{a, c} | 2,53 | — |
| Flavona ^{a, d} | 2,83 | — |
| Dímero de propafenona ^{a, e} | 2,88 | — |
| Análogo de propafenona clorglicerol ^{a, f} | 2,91 | — |
| Análogo de propafenona glicidil ^{a, g} | 2,96 | — |
| Propafenona fenol ^{a, h} | 3,29 | — |
| Dímero de propafenona glicerol ^{a, i} | 3,80 | — |
| Cualquier producto de degradación no especificado | — | 0,15 |
| Productos de degradación totales | — | 0,50 |

^a Impurezas del proceso; no incluir en los productos de degradación totales.
^b (RS,E)-1-[2-[2-Hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil]-3-fenilpropan-2-en-1-ona.
^c 1-[2-[(2RS)-2,3-Dihidroxi-propoxi]fenil]-3-fenilpropan-1-ona.
^d 2-Fenilcroman-4-ona.
^e 1,1'-[Propiliminobis(2-hidroxi-propano-3,1-diol)oxi-2,1-fenileno]bis(3-fenilpropan-1-ona).
^f 1-[2-(3-Cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona.
^g 1-[2-[[RS]-Oxiraniil]metoxi]fenil]-3-fenilpropan-1-ona.
^h 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona.
ⁱ 1,1'-(2,2'-(2-Hidroxi-propano-1,3-diol)bis(oxi)bis(2,1-fenileno))bis(3-fenilpropan-1-ona).

Cambio en la redacción:

CONTENIDO DE COMPUESTO RELACIONADO A DE PROPAFENONA

Solución amortiguadora: Disolver 3,4 g de fosfato dibásico de potasio en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5 ± 0,05.

Solución A: Metanol y *Solución amortiguadora* (45:55); pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Solución B: Metanol y *Solución amortiguadora* (75:25); pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Fase móvil: Ver la **Tabla 8**

Tabla 8 (BR 7-ago-2020)

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 4,0 | 100 | 0 |
| 7,0 | 50 | 50 |
| 10,0 | 0 | 100 |
| 12,0 | 0 | 100 |
| 12,5 | 100 | 0 |
| 15,0 | 100 | 0 |

Diluyente: Metanol y agua (80:20)

Solución estándar: 2,0 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,2 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 75% del volumen final y someter a ultrasonido agitando intermitentemente durante 20 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 4 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 250 nm

Columna: 2,1 mm × 10 cm; relleno L1 de 1,7 µm

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 0,4 mL/min

Volumen de inyección: 4 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 6,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de propafenona en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado A de propafenona de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado A de propafenona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de propafenona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la [▲]Tabla 9.

Tabla 9[▲] (BR 7-ago-2020)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|--|
| Propafenona | 1,0 | — |
| Compuesto relacionado A de propafenona ^a | 1,9 | 0,20 |

^a N-{2-Hidroxi-3-[2-(3-fenilpropanoil)fenoxi]propil}-N-propilformamida.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el *Etiquetado* indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
 - ER Clorhidrato de Propafenona USP
 - ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP
N-{2-Hidroxi-3-[2-(3-fenilpropanoil)fenoxi]propil}-N-propilformamida.
C₂₂H₂₇NO₄ 369,45
 - ER Compuesto Relacionado B de Propafenona USP
(*RS,E*)-1-{2-[2-Hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil}-3-fenilprop-2-en-1-ona.
C₂₁H₂₅NO₃ 339,43

Oficial